

Cosmetic and dermatologic photoprotective O/W-macroemulsions or O/W-microemulsions containing insect repellents

Patent number: DE19949825
Publication date: 2001-04-19
Inventor: DOERSCHNER ALBRECHT (DE); KNUEPPEL ANJA (DE)
Applicant: BEIERSDORF AG (DE)
Classification:
- international: A61K7/42
- european: A61K8/04F; A61K8/06C; A61K8/42; A61Q17/02
Application number: DE19991049825 19991015
Priority number(s): DE19991049825 19991015

Also published as:



EP1092413 (A2)

JP2001114661 (A)

EP1092413 (A3)

BEST AVAILABLE CUP.

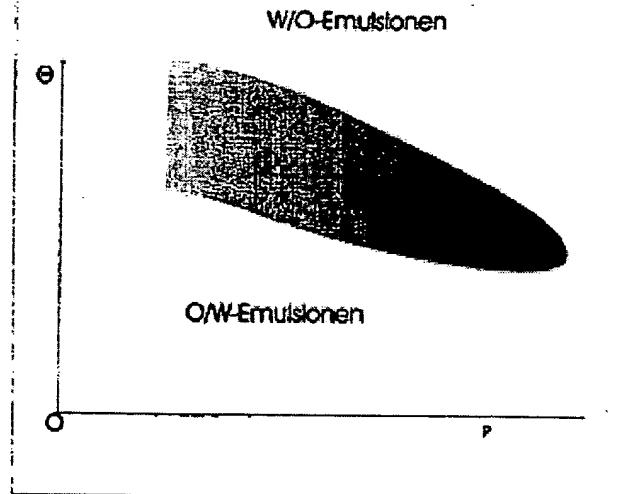
[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE19949825

Abstract of corresponding document: **EP1092413**

An oil-in-water (O/W) emulsion (especially a microemulsion) containing an insect repellent also contains : (A) an emulsifier whose lipophilicity is dependant on either pH or temperature; and (B) optionally also an oil- or aqueous phase-soluble or -dispersible emulsifier which is preferably other than of type (A) and which preferably acts as a W/O emulsifier. An oil-in-water (O/W) emulsion (especially a microemulsion) containing an insect repellent also contains : (A) an emulsifier whose lipophilicity is dependant on either (i) pH (increasing or decreasing with increase or decrease in pH or vice-versa) or (ii) temperature (the lipophilicity increasing with increasing temperature and the hydrophilicity increasing with decreasing temperature); and (B) optionally also an oil- or aqueous phase-soluble or -dispersible emulsifier which is preferably other than of type (A) and which preferably acts as a W/O emulsifier.

Fig. 1



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
DE 199 49 825 A 1

(51) Int. Cl.⁷:
A 61 K 7/42

DE 199 49 825 A 1

BEST AVAILABLE COPY

(21) Aktenzeichen: 199 49 825.3
(22) Anmeldetag: 15. 10. 1999
(43) Offenlegungstag: 19. 4. 2001

(71) Anmelder:
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

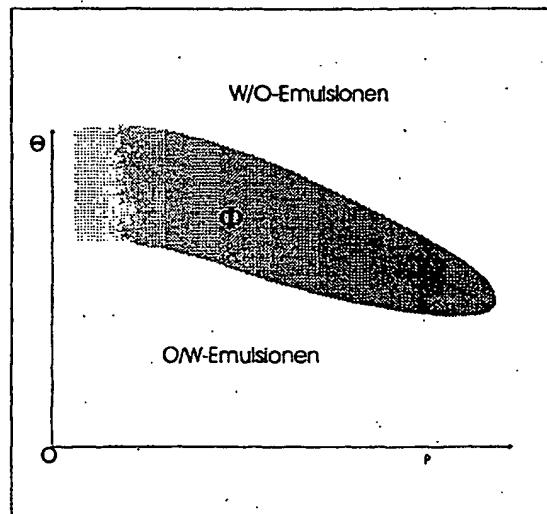
(72) Erfinder:
Dörschner, Albrecht, 20146 Hamburg, DE; Knüppel,
Anja, 20257 Hamburg, DE

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

US	58 63 545 A
EP	09 45 129 A2
EP	08 15 846 A1
EP	08 13 861 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Kosmetische und dermatologische Lichtschutzformulierungen in Form von O/W-Makroemulsionen oder O/W-Mikroemulsionen, mit einem Gehalt an Insektenrepellentien
(55) Sprühbare Öl-in-Wasser-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen, enthaltend anorganische Pigmente Emulgatoren, deren Lipophylie entweder vom pH-Wert oder von der Temperatur abhängig ist, und ein oder mehrere Insektenrepellentien.



DE 199 49 825 A 1

DE 199 49 825 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische Emulsionen, welche Schutz vor Insekten bieten, insbesondere hautpflegende kosmetische und dermatologische Emulsionen. In einer vorteilhaften Ausführungsform be-
5 trifft die vorliegende Erfindung eine Anwendung, welche es erlaubt, kosmetisch elegante Zubereitungen, insbesondere Emulsionen, mit hervorragenden sensorischen und hautpflegenden Eigenschaften herzustellen.

Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Unter ihren vielen Funktionen (beispielsweise zur Wärmeregulation und als Sinnesorgan) ist die Barrierefunktion, die das Austrocknen der Haut (und damit letztlich des gesamten Organismus) verhindert, die wohl wichtigste. Gleichzeitig wirkt die Haut als Schutzeinrichtung gegen das Eindringen und die Aufnahme von außen kommender Stoffe. Bewirkt wird diese Barrierefunktion durch die Epidermis, welche als äußerste Schicht die eigentliche Schutzhülle gegenüber der Umwelt bildet. Mit etwa einem Zehntel der Gesamtdicke ist sie gleichzeitig die dünste Schicht der Haut.

Die Epidermis ist ein stratifiziertes Gewebe, in dem die äußere Schicht, die Hornschicht (Stratum corneum), den für die Barrierefunktion bedeutenden Teil darstellt. Das heute in der Fachwelt anerkannte Hautmodell von Elias (P. M. Elias, 15 Structure and Function of the Stratum Corneum Permeability Barrier, Drug Dev. Res. 13, 1988, 97–105) beschreibt die Hornschicht als Zwei-Komponenten-System, ähnlich einer Ziegelsteinmauer (Ziegelstein-Mörtel-Modell). In diesem Modell entsprechen die Hornzellen (Korneozyten) den Ziegelsteinen, die komplexe zusammengesetzte Lipidmembranen in den Interzellularräumen entspricht dem Mörtel. Dieses System stellt im wesentlichen eine physikalische Barriere gegen hydrophile Substanzen dar, kann aber aufgrund seiner engen und mehrschichtigen Struktur gleichermaßen auch von lipophilen Substanzen nur schwer passiert werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft in einer besonderen Ausführungsform kosmetische oder pharmazeutische Zubereitungen mit verminderter Klebrigkeitsgefühl, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Verwendung von Wirkstoffen zur Herabminderung des Klebrigkeitsgefühls kosmetischer Zubereitungen.

Außer ihrer Barrierefunktion gegen externe chemische und physikalische Einflüsse tragen die epidermalen Lipide auch zum Zusammenhalt der Hornschicht bei und haben Einfluß auf die Hautglätte. Im Gegensatz zu den Talgdrüsenglipiden, die keinen geschlossenen Film auf der Haut ausbilden, sind die epidermalen Lipide über die gesamte Hornschicht verteilt.

Das äußerst komplexe Zusammenwirken der feuchtigkeitsbindenden Substanzen und der Lipide der oberen Hautschichten ist für die Regulation der Hautfeuchte sehr wichtig. Daher enthalten Kosmetika in der Regel, neben ausgewogenen Lipidabmischungen und Wasser, wasserbindende Substanzen.

Neben der chemischen Zusammensetzung ist jedoch auch das physikalische Verhalten dieser Substanzen von Bedeutung. Daher ist die Entwicklung von sehr gut bioverträglichen Emulgatoren bzw. Tensiden wünschenswert. Damit formulierte Produkte unterstützen die flüssigkristalline Organisation der Interzellularlipide des Stratum Corneum und verbessern so die Barriereeigenschaften der Hornschicht. Besonders vorteilhaft ist es, wenn deren Molekülbestandteile aus natürlicherweise in der Epidermis vorkommenden Substanzen bestehen.

Unter kosmetischer Hautpflege ist in erster Linie zu verstehen, daß die natürliche Funktion der Haut als Barriere gegen Umwelteinflüsse (z. B. Schmutz, Chemikalien, Mikroorganismen) und gegen den Verlust von körpereigenen Stoffen (z. B. Wasser, natürliche Fette, Elektrolyte) gestärkt oder wiederhergestellt wird.

Wird diese Funktion gestört, kann es zu verstärkter Resorption toxischer oder allergener Stoffe oder zum Befall von Mikroorganismen und als Folge zu toxischen oder allergischen Hautreaktionen kommen.

Ziel der Hautpflege ist es ferner, den durch tägliche Waschen verursachten Fett- und Wasserverlust der Haut auszugleichen. Dies ist gerade dann wichtig, wenn das natürliche Regenerationsvermögen nicht ausreicht. Außerdem sollen Hautpflegeprodukte vor Umwelteinflüssen, insbesondere vor Sonne und Wind, schützen und die Hautalterung verzögern.

Medizinische topische Zusammensetzungen enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z. B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Übliche kosmetische Darreichungsformen sind Emulsionen. Darunter versteht man im allgemeinen ein heterogenes System aus zwei miteinander nicht oder nur begrenzt mischbaren Flüssigkeiten, die üblicherweise als Phasen bezeichnet werden. Die eine liegt dabei in Form von Tröpfchen vor (disperse oder innere Phase), während die andere Flüssigkeit eine kontinuierliche (kohärente oder innere Phase) bildet. Seltene Darreichungsformen sind multiple Emulsionen, also solche, welche in den Tröpfchen der dispergierten (oder diskontinuierlichen) Phase ihrerseits Tröpfchen einer weiteren dispergierten Phase enthalten, z. B. W/O/W-Emulsionen und O/W/O-Emulsionen.

Neuere Erkenntnisse führten in letzter Zeit zu einem besseren Verständnis praxisrelevanter kosmetischer Emulsionen. Dabei geht man davon aus, daß die im Überschuß eingesetzten Emulgatorgemische lamellare flüssigkristalline Phasen bzw. kristalline Gelphasen ausbilden. In der Gelnetzwerktheorie werden Stabilität und physikochemische Eigenschaften solcher Emulsionen auf die Ausbildung von viskoelastischen Gelnetzwerken zurückgeführt.

Sind die beiden Flüssigkeiten Wasser und Öl und liegen Öltröpfchen fein verteilt in Wasser vor, so handelt es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion (O/W-Emulsion, z. B. Milch). Der Grundcharakter einer O/W-Emulsion ist durch das Wasser geprägt. Bei einer Wasser-in-Öl-Emulsion (W/O-Emulsion, z. B. Butter) handelt es sich um das umgekehrte Prinzip, wobei der Grundcharakter hier durch das Öl bestimmt wird.

Um die Metastabilität von Emulsionen gewährleisten zu können, sind in der Regel grenzflächenaktive Substanzen, also Emulgatoren, nötig. An sich ist die Verwendung der üblichen kosmetischen Emulgatoren völlig unbedenklich. Dennoch können Emulgatoren, wie letztlich jede chemische Substanz, im Einzelfalle allergische oder auf Überempfindlichkeit des Anwenders beruhende Reaktionen hervorrufen. So ist bekannt, daß bei manchen besonders empfindlichen Personen bestimmte Lichtdermatosen durch gewisse Emulgatoren und gleichzeitige Einwirkung von Sonnenlicht ausgelöst werden.

Es ist möglich, emulgatorfreie Zubereitungen herzustellen, welche beispielsweise in einer wäßrigen Phase dispergierte

DE 199 49 825 A 1

Öltröpfchen, ähnlich einer O/W-Emulsion, aufweisen. Voraussetzung dafür kann sein, daß die kontinuierliche wässrige Phase ein die dispergierte Phase stabilisierendes Gelgerüst aufweist und andere Umstände mehr. Solche Systeme werden gelegentlich Hydrodispersionen oder Oleodispersionen genannt, je nachdem, welches die disperse und welches die kontinuierliche Phase darstellt.

Es ist für die kosmetische Galenik aber weder nötig noch möglich, auf Emulgatoren ganz zu verzichten, zumal eine gewisse Auswahl an besonders milden Emulgatoren existiert. Allerdings besteht ein Mangel des Standes der Technik an einer befriedigend großen Vielfalt solcher Emulgatoren, welche dann auch das Anwendungsspektrum entsprechend milder und hautverträglicher kosmetischer Zubereitungen deutlich verbreitern würde.

So war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, kosmetische bzw. dermatologische Zubereitungen mit hervorragenden hauptpflegenden Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

Ein Nachteil insbesondere von O/W-Emulsionen ist oft deren mangelnde Stabilität gegenüber höheren Elektrolytkonzentrationen, was sich in Phasentrennung äußert. Dies kann zwar auch bei W/O-Emulsionen gelegentlich zu Problemen führen, tritt dort aber bei weitem nicht so in den Vordergrund wie bei O/W-Systemen. Zwar läßt sich diesen oft durch geeignete Wahl des Emulgatorsystems in gewissem Maße Abhilfe schaffen, es treten dann aber ebensooft andere Nachteile auf.

Es ist andererseits oft wünschenswert, bestimmte Elektrolyte einzusetzen, um deren sonstige physikalische, chemische bzw. physiologische Eigenschaften nutzen zu können.

Üblicherweise werden die Konzentrationen aller Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Zubereitung in solchen Einheiten wie Gewichts-%, Mol-% und dergleichen angegeben. Aufgrund ihrer mehr oder minder stark ausgeprägten Dissoziation in Kationen und Anionen, oftmals in mehreren Dissoziationsstufen, erscheint es manchmal zweckmäßiger für die Schilderung der vorliegenden Erfindung und ihres technischen Hintergrundes, von der Ionenstärke eines gegebenen Elektrolytes in seiner Lösung auszugehen.

Die Ionenstärke I einer Elektrolytlösung ist definiert als

$$I = \frac{1}{2} \sum_i c_i z_i^2$$

wobei c_i die Konzentrationen der einzelnen Ionensorten (in mol/l) und z_i deren Ladungszahlen darstellen. Die physikalische Einheit der Ionenstärke ist die einer Konzentration (mol/l).

Eine 1-%ige (= 0,17-molare) Kochsalzlösung hat beispielsweise eine Ionenstärke $I = 0,17$.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es also, Lösungswege zu kosmetischen oder dermatologischen Emulsionen, insbesondere O/W-Emulsionen, aufzudecken, welche gegenüber erhöhten Elektrolytkonzentrationen – bzw. erhöhten Ionenstärken – stabil sind.

Natürlich ist dem Fachmann eine Vielzahl von Möglichkeiten bekannt, stabile O/W-Zubereitungen zur kosmetischen oder dermatologischen Anwendung zu formulieren, beispielsweise in Form von Cremes und Salben, die im Bereich von Raum- bis Hauttemperatur streichfähig sind, oder als Lotions und Milche, die in diesem Temperaturbereich eher fließfähig sind. Der Stand der Technik kennt allerdings nur wenige Formulierungen, die so dünnflüssig sind, daß sie beispielsweise sprühbar wären.

Zudem haben dünnflüssige Zubereitungen des Standes der Technik häufig den Nachteil, daß sie instabil, auf einen engen Anwendungsbereich oder eine begrenzte Einsatzstoffauswahl begrenzt sind. Dünnflüssige Produkte, in denen beispielsweise stark polare Öle – wie die in handelsüblichen Produkten sonst häufig verwendeten Pflanzenöle – ausreichend stabilisiert sind, gibt es daher zur Zeit auf dem Markt nicht.

Unter dem Begriff "Viskosität" versteht man die Eigenschaft einer Flüssigkeit, der gegenseitigen laminaren Verschiebung zweier benachbarter Schichten einen Widerstand (Zähigkeit, innere Reibung) entgegenzusetzen. Man definiert heute diese sogenannte dynamische Viskosität nach $\eta = t/D$ als das Verhältnis der Schubspannung zum Geschwindigkeitsgradienten senkrecht zur Strömungsrichtung. Für newtonische Flüssigkeiten ist η bei gegebener Temperatur eine Stoffkonstante mit der SI-Einheit Pascalsekunde ($\text{Pa} \cdot \text{s}$).

Der Quotient $v = \eta/\rho$ aus der dynamischen Viskosität η und der Dichte ρ der Flüssigkeit wird als kinematische Viskosität v bezeichnet und in der SI-Einheit m^2/s angegeben.

Als Fluidität (ϕ) bezeichnet man den Kehrwert der Viskosität ($\phi = 1/\eta$). Bei Salben und dergleichen wird der Gebrauchswert unter anderem mitbestimmt von der sogenannten Zügigkeit. Unter der Zügigkeit einer Salbe oder Salbengrundlage oder dergleichen versteht man deren Eigenschaft, beim Abstechen verschieden lange Fäden zu ziehen; dementsprechend unterscheidet man kurz- und langzügige Stoffe.

Während die graphische Darstellung des Fließverhaltens Newtonscher Flüssigkeiten bei gegebener Temperatur eine Gerade ergibt, zeigen sich bei den sogenannten nichtnewtonschen Flüssigkeiten in Abhängigkeit vom jeweiligen Geschwindigkeitsgefälle D (Schergeschwindigkeit γ) bzw. der Schubspannung τ oft erhebliche Abweichungen. In diesen Fällen läßt sich die sogenannte scheinbare Viskosität bestimmen, die zwar nicht der Newtonschen Gleichung gehorcht, aus der sich jedoch durch graphische Verfahren die wahren Viskositätswerte ermitteln lassen.

Die Fallkörperfviskosimetrie ist lediglich zur Untersuchung newtonscher Flüssigkeiten sowie von Gasen geeignet. Sie basiert auf dem Stokes-Gesetz, nach dem für das Fallen einer Kugel durch eine sie umströmende Flüssigkeit die dynamische Viskosität η aus

$$\eta = \frac{2r^2(\rho_K - \rho_F) \cdot g}{9 \cdot v}$$

bestimmbar ist, wobei

r = Radius der Kugel, v = Fallgeschwindigkeit, ρ_K = Dichte der Kugel, ρ_F = Dichte der Flüssigkeit und g = Fallbeschleunigung.

5

10

15

20

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 49 825 A 1

O/W-Emulsionen mit einer geringen Viskosität, die eine Lagerstabilität aufweisen, wie sie für marktgängige Produkte gefordert wird, sind nach dem Stand der Technik nur sehr aufwendig zu formulieren. Dementsprechend ist das Angebot an derartigen Formulierungen äußerst gering. Gleichwohl könnten derartige Formulierungen dem Verbraucher bisher nicht bekannte kosmetische Leistungen bieten.

5 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Zubereitungen zur Verfügung zustellen, welche eine sehr geringe Viskosität haben und nicht die Nachteile des Standes der Technik aufweisen.

Die Definition für den HLB-Wert ist für Polyolfeftsäureester gegeben durch die Formel I

$$\text{HLB} = 20 \cdot (1 - S/A)$$

10 Für eine Gruppe von Emulgatoren, deren hydrophiler Anteil nur aus Ethylenoxideinheiten besteht, gilt die Formel II

$$\text{HLB} = E/5$$

15 wobei

S = Verseifungszahl des Esters,

A = Säurezahl der zurückgewonnenen Säure

E = Massenanteil Ethylenoxid (in %) am Gesamt molekül bedeuten.

20 Emulgatoren mit HLB-Werten von 6–8 sind im allgemeinen W/O-Emulgatoren, solche mit HLB-Werten von 8–18 sind im allgemeinen O/W-Emulgatoren.

Literatur: "Kosmetik – Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel"; W. Umbach (Hrsg.), Georg Thieme Verlag 1988.

25 Hydrophile Emulgatoren (mit hohen HLB-Werten) sind in der Regel O/W-Emulgatoren. Demgemäß sind hydrophobe oder lipophile Emulgatoren (mit niedrigen HLB-Werten) in der Regel W/O-Emulgatoren.

Die US-Patentschrift 4,931,210 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von W/O/W-Emulsion, wobei als Emulgatoren Polyglycerinpolyricinoleate verwendet werden.

30 Die Tröpfchendurchmesser der gewöhnlichen "einfachen", also nichtmultiplen Emulsionen liegen im Bereich von ca. 1 µm bis ca. 50 µm. Solche "Makroemulsionen" sind, ohne weitere färbende Zusätze, milchig weiß gefärbt und opak. Feinere "Makroemulsionen", deren Tröpfchendurchmesser im Bereich von ca. 10^{-1} µm bis ca. 1 µm liegen, sind, wiederum ohne färbende Zusätze, bläulich weiß gefärbt und opak. Solche "Makroemulsionen" haben für gewöhnlich hohe Viskosität.

Mizellaren und molekularen Lösungen mit Partikeldurchmessern kleiner als ca. 10^{-2} µm, die allerdings nicht mehr als echte Emulsionen aufzufassen sind, ist vorbehalten, klar und transparent zu erscheinen.

35 Der Tröpfchendurchmesser von Mikroemulsionen dagegen liegt im Bereich von etwa 10^{-2} µm bis etwa 10^{-1} µm. Mikroemulsionen sind transluzent und meist niedrigviskos. Die Viskosität vieler Mikroemulsionen vom O/W-Typ ist vergleichbar mit der des Wassers.

Vorteil von Mikroemulsionen ist, daß in der dispersen Phase Wirkstoffe wesentlich feiner dispers vorliegen können als in der dispersen Phase von "Makroemulsionen". Ein weiterer Vorteil ist, daß sie aufgrund ihrer niedrigen Viskosität versprühbar sind. Werden Mikroemulsionen als Kosmetika verwendet, zeichnen sich entsprechende Produkte durch hohe kosmetische Eleganz aus.

Es ist bekannt, daß hydrophile Emulgatoren bei steigender Temperatur ihr Löslichkeitsverhalten von wasserlöslich zu fettlöslich ändern. Der Temperaturbereich, in dem die Emulgatoren ihre Löslichkeit geändert haben, wird Phaseninversionstemperaturbereich (PIT) genannt.

45 T. J. Lin, H. Kurihara und H. Ohta (Journal of the Society of Cosmetic Chemists 26, S. 121–139, März 1975 zeigen bei unpolaren Ölen, daß im Bereich der PIT extrem instabile multiple Emulsionen vorliegen können.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher, diesen Übelständen Abhilfe zu schaffen.

Ferner war eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, welche den Zustand der Haut deutlich verbessern, insbesondere die Hautrauhigkeit vermindern.

50 Es ist zwar bekannt, durch Hinzufügen bestimmter Substanzen, beispielsweise einiger ausgewählter Puderrohstoffe, insbesondere Talcum, ein Klebrigkeitsgefühl oder auch Schmierigkeitsgefühl zu reduzieren. Davon abgesehen, daß dieses nur selten vollständig gelingt, wird durch einen solchen Zusatz auch die Viskosität des betreffenden Produktes verändert und die Stabilität verringert.

Aufgabe war daher, all diesen den Nachteilen des Standes der Technik Abhilfe zu schaffen. Insbesondere sollten Produkte mit verringelter Klebrigkeit bzw. Schmierigkeit zur Verfügung gestellt werden. Produkte auf dem Gebiete der pflegenden Kosmetik, der dekorativen Kosmetik und der pharmakologischen Galenik sollten gleichermaßen von den geschilderten Nachteilen des Standes der Technik befreit werden.

Weiterhin war es eine Aufgabe der Erfindung, kosmetische Grundlagen für kosmetische Zubereitungen zu entwickeln, die sich durch gute Hautverträglichkeit auszeichnen.

60 Insekten (Insecta) stellen mit etwa 1,2 Mio. bekannten Arten etwa 80% der gesamten Tierwelt dar, etwa 40 000 Arten sind davon in Mitteleuropa heimisch. Das erste gesicherte Auftreten der Insekten fand bereits im Devon, also vor ca. 400 Mio. Jahren statt, wobei allerdings der eigentliche Siegeszug der Insekten erst zeitgleich, mit der Entwicklung der Blütenpflanzen, und vermutlich in starker Wechselwirkung mit dieser, in der Kreidezeit vor rund 100 Mio. Jahren einsetzte.

Viele Insekten produzieren Gifte und Abwehrstoffe, die zum Beutefang, zur Abschreckung und/oder der Verteidigung dienen.

In der Lebenssphäre des Menschen lassen sich die Insekten in nützliche, belanglose oder allenfalls lästige (Lästlinge) und in schädliche (Schädlinge) Arten einteilen, wobei diese Einteilung natürlich anthropozentrisch-egoistisch ist.

Als ein solcher Schaden ist die Verbreitung humanpathogene Erreger durch Insekten zu sehen, z. B. durch Stechmück-

DE 199 49 825 A 1

ken. Besonders gefürchtete Beispiele sind die Übertragung der Schlafkrankheit durch Tsetsefliegen, der Malaria durch Anopheles-Mücken, der Filariasis durch Kriebelmücken und der Pest durch Rattenflöhe.

Aber bereits die Belästigung durch Insektenstiche, die im harmlosesten Falle eine schwache lokale erythematöse Reaktion (in der Regel bei Stechmücken) hervorrufen, in schwerwiegenden Fällen aber sogar im anaphylaktischen Schock des Gestochenen gipfeln können (z. B. bei Wespen- oder Hornissenstichen), ist als eindeutiger Schaden für die Gesundheit des Betroffenen anzusehen.

Die Verwendung von Insektenrepellentien in kosmetischen Zubereitungen ist an sich bekannt. Repellentien sind Mittel, die abwehrend oder vertreibend auf andere Lebewesen, insbesondere Schädlinge und Lästlinge, wirken. Viele der Mittel veranlassen durch ihren unangenehmen Geruch und Geschmack, daß die Tiere sich von z. B. Nahrung od. bestimmten Plätzen fernhalten. Hierzu gehören Mittel zur Abschreckung von Insekten u. Spinnen (beides Arthropoden, aber nicht sehr nah miteinander verwandt), zu denen auch Octansäurediethylamid und 3-(N-Acetyl-N-butylamino)-propionsäureethylester zählen, ferner manche Holzschutzmittel sowie Fraßhemmstoffe oder "Fraßschutzmittel", z. B. im Pflanzenschutz, für Saatgut oder für Textilien (Mittel zur Mottenbekämpfung, gegen Silberfischchen und Teppichkäfer).

Es hat sich überraschenderweise gezeigt, und darin liegt die Lösung der Aufgaben begründet, daß daß Öl-in-Wasser-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

(a) enthaltend mindestens einen Emulgator (Emulgator A), gewählt aus der Gruppe der Emulgatoren mit folgenden Eigenschaften

- ihre Lipophilie ist entweder abhängig vom pH-Wert, dergestalt daß durch Erhöhung oder Senkung des pH-Wertes die Lipophilie zunimmt oder abnimmt, wobei unerheblich ist, welche der beiden Möglichkeiten der Änderung der Lipophilie durch die Erhöhung bzw. Senkung des pH-Wertes bewirkt wird, und/oder
- ihre Lipophilie ist abhängig von der Temperatur, dergestalt, daß die Lipophilie mit steigender Temperatur zunimmt und deren Hydrophilie mit sinkender Temperatur zunimmt,

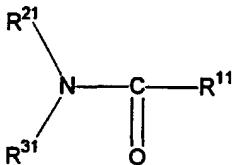
(b) ferner gegebenenfalls weitere in der Ölphase oder der Wasserphase lösliche lösliche oder dispergierbare Substanzen, darunter bevorzugt solche, gewählt aus der Gruppe der nicht unter die Definition des Emulgators A fallende Emulgatoren, insbesondere solche, die vorwiegend als W/O-Emulgatoren wirken,

(c) eine wirksame Menge an einem oder mehreren Insektenrepellentien,

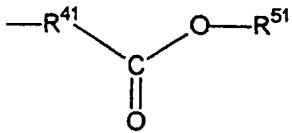
den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

Erfnungsgemäß bevorzugt ist, wann das oder die Insektenrepellentien ausgewählt werden aus der Gruppe der aus den Amidverbindungen gewählten Öle.

Erfnungsgemäß bevorzugt ist insbesondere, wann das oder die aus den Amidverbindungen ausgewählten Öle gewählt werden aus der Gruppe der Substanzen der generischen Strukturformel

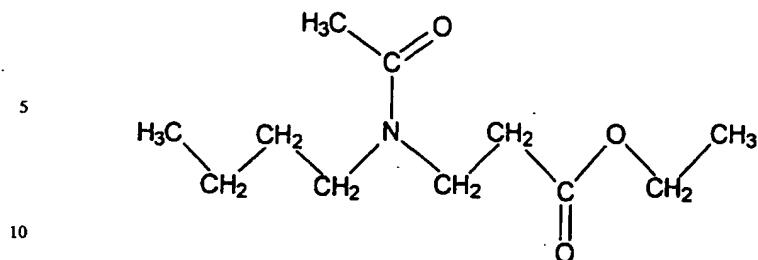


in welcher R^{11} , R^{21} und R^{31} unabhängig voneinander gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten, gesättigten und ungesättigten und gegebenenfalls funktional substituierten Alkylreste und/oder Cycloalkyreste und/oder gegebenenfalls funktional substituierten Arylreste, und wobei R^{21} und/oder R^{31} auch die Struktur

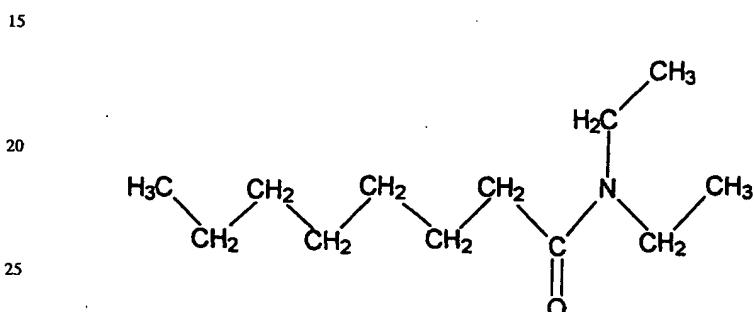


annehmen kann oder können, in welcher R^{41} eine Alkylengruppe mit bis zu 10 Kohlenstoffatome bedeutet und R^{51} gewählt wird aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten, gesättigten und ungesättigten und gegebenenfalls funktional substituierten Alkylreste.

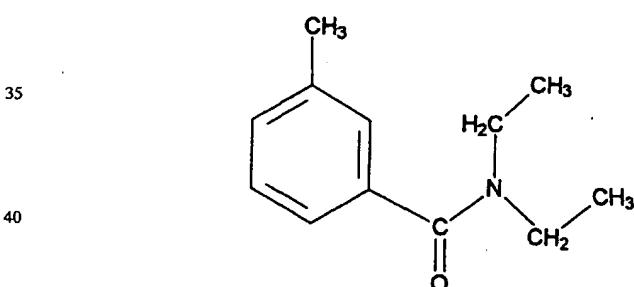
Insbesondere vorteilhaft werden das oder die aus den Amidverbindungen ausgewählten Öle gewählt aus der Gruppe



(3-(N-Acetyl-N-butylamino)-propionsäureethylester, = Repellent 3535)



(Octansäurediethylamid = Repellent 790)



(N,N-Diethyl-m-toluamid = DEET)

Sofern die Phaseninversion im Sinne der vorliegenden Erfindung im wesentlichen durch Variation der Temperatur eingeleitet wird, sind O/W-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen erhältlich, wobei die Größe der Öltröpfchen im wesentlichen durch die Konzentration des oder der eingesetzten Emulgatoren bestimmt wird, dergestalt, daß eine höhere Emulgatorkonzentration kleinere Tröpfchen bewirkt und geringere Emulgatorkonzentration zu größeren Tröpfchen führt. Es ist, wenn die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation der Temperatur eingeleitet wird, durchaus vorteilhaft, auf weitere, nicht unter die Definition des Emulgators A fallende, weitere Emulgatoren, namentlich W/O-Emulgatoren, zu verzichten.

Die Gesamtmenge an einem oder mehreren Insektenrepellentien, insbesondere das oder die aus den Amidverbindungen ausgewählten Öle in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen wird vorteilhaft aus dem Bereich von 0,1–15,0 Gew.-%, bevorzugt 0,5–8,0 Gew.-% gewählt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Sofern die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation des pH-Wertes eingeleitet wird, sind O/W-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen, erhältlich. Es ist, wenn die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation des pH-Wertes eingeleitet wird, durchaus vorteilhaft, einen oder mehrere weitere, nicht unter die Definition des Emulgators A fallende, weitere Emulgatoren, namentlich W/O-Emulgatoren, einzusetzen.

Erfnungsgemäß können O/W-Mikroemulsionen erhalten werden, wenn der Ölphasanteil unter etwa 20 Gew.-%, insbesondere unter etwa 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung liegt, weniger als etwa 5 Gew.-% eines zusätzlichen, nicht unter die Definition des Emulgators A fallenden W/O-Emulgators vorliegen und/oder wenn die Ölphase einen hohen Anteil an polaren Ölen aufweist.

Erfnungsgemäß können O/W-Emulsionen ("Makroemulsionen") erhalten werden, wenn weniger als etwa 5 Gew.-% eines zusätzlichen nicht unter die Definition des Emulgators A fallenden W/O-Emulgators und mehr als etwa 20 Gew.-% einer polaren Ölphase vorliegen. Vorteilhaft können zusätzliche Gelbildner (z. B. Carbopole, Xanthangummi, Cellulose-derivate) eingesetzt werden.

Es ist dabei im Einzelfalle möglich, daß die vorgenannten Konzentrationsgrenzen leicht über- oder unterschritten wer-

DE 199 49 825 A 1

den und dennoch die betreffenden Emulsionstypen erhalten werden. Dies kommt angesichts der breit streuenden Vielfalt an geeigneten Emulgatoren und Ölbestandteilen für den Fachmann nicht unerwartet, so daß er weiß, daß bei solchen Über- oder Unterschreitungen der Boden der vorliegenden Erfindung nicht verlassen wird.

Sofern die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation der Temperatur eingeleitet wird, sind O/W-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen erhältlich, wobei die Größe der Öltröpfchen im wesentlichen durch die Konzentration des oder der eingesetzten Emulgatoren bestimmt wird, dergestalt, daß eine höhere Emulgatorkonzentration kleinere Tröpfchen bewirkt und geringere Emulgatorkonzentration zu größeren Tröpfchen führt. Es ist, wenn die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation der Temperatur eingeleitet wird, durchaus vorteilhaft, wenngleich nicht unabdingbar, auf weitere, nicht unter die Definition des Emulgators A fallende, weitere Emulgatoren, namentlich W/O-Emulgatoren, zu verzichten.

Sofern die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation des pH-Wertes eingeleitet wird, sind O/W-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen, aber auch O/W/O-Emulsionen erhältlich. Es ist, wenn die Phaseninversion im wesentlichen durch Variation des pH-Wertes eingeleitet wird, durchaus vorteilhaft, einen oder mehrere weitere, nicht unter die Definition des Emulgators A fallende, weitere Emulgatoren, namentlich W/O-Emulgatoren, einzusetzen.

Erfnungsgemäß können O/W-Mikroemulsionen erhalten werden, wenn der Ölphasanteil unter etwa 20 Gew.-%, insbesondere unter etwa 15 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung liegt, weniger als etwa 5 Gew.-% eines zusätzlichen, nicht unter die Definition des Emulgators A fallenden W/O-Emulgators vorliegen und/oder wenn die Ölphase einen hohen Anteil an polaren Ölen aufweist.

Erfnungsgemäß können O/W-Emulsionen ("Makroemulsionen") erhalten werden, wenn weniger als etwa 5 Gew.-% eines zusätzlichen nicht unter die Definition des Emulgators A fallenden W/O-Emulgators und mehr als etwa 20 Gew.-% einer polaren Ölphase vorliegen. Vorteilhaft können zusätzliche Gelbildner (z. B. Carbopole, Xanthangummi, Cellulosederivate) eingesetzt werden.

Es ist dabei im Einzelfalle möglich, daß die vorgenannten Konzentrationsgrenzen leicht über- oder unterschritten werden und dennoch die betreffenden Emulsionstypen erhalten werden. Dies kommt angesichts der breit streuenden Vielfalt an geeigneten Emulgatoren und Ölbestandteilen für den Fachmann nicht unerwartet, so daß er weiß, daß bei solchen Über- oder Unterschreitungen der Boden der vorliegenden Erfindung nicht verlassen wird.

Es hat sich in erstaunlicher Weise herausgestellt, daß das oder die erfungsgemäß eingesetzten Pigmentpartikel als Festkörper, und zwar gewissermaßen "verkapselt", nämlich abgetrennt von anderen Bestandteilen der Zubereitungen vorliegen, in welchen sie teilweise sogar begrenzte Löslichkeit besitzen können. Es wird angenommen, daß die Festkörperpartikel der schwerlöslichen UV-Filtersubstanzen durch das erfungsgemäß Einarbeitungsverfahren einen Hüllfilm erhalten, welcher vermutlich als wesentlichen Bestandteil Emulgatormoleküle enthält.

Erfungsgemäß kann die Rekristallisation des oder der erfungsgemäß eingesetzten s-Triazinderivate verhindert werden. Darüberhinaus sind erfungsgemäß Lichtschutzzubereitungen erhältlich, welche vorzügliche Anwendungseigenschaften aufweisen.

In Fig. 1 wird eine stark vereinfachte Darstellung eines Phasendiagrammes wiedergegeben. Der variable Parameter P wird gegen die Temperatur θ als zweite Variable aufgetragen. P stellt dabei einen Konzentrationsparameter dar, entweder den Anteil der Ölphase, den Anteil der Wasserphase oder die Konzentration eines Emulgators oder eines Emulgatormischung. Für erfungsgemäß Systeme gilt dabei, daß bei niedrigeren Temperaturen eine O/W-Emulsion vorliegt und bei Erhöhung der Temperatur der Phaseninversionsbereich durchlaufen werden kann. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur werden W/O-Emulsionen beobachtet. Die Struktur des Systems im Phaseninversionsbereich ist dem Anschein nach nicht kritisch für die vorliegende Erfindung. Denkbar ist beispielsweise, daß im Phaseninversionsbereich lamellare Phasen, bikontinuierliche Phasen, kubische, hexagonale bzw. invers hexagonale Phasen vorliegen, auch daß der Phaseninversionsbereich aus mehreren gleichartigen oder mehr oder weniger unterschiedlichen Phasen zusammengesetzt ist.

Der Phaseninversionsbereich läßt sich mathematisch darstellen als Punktmenge innerhalb des geradlinigen Koordinatensystems Σ , welches durch die Größen Temperatur, der Konzentration eines geeigneten Emulgators bzw. eines Emulgatormischung in der Zubereitung sowie die jeweiligen Konzentrationen der Ölphase und der Wasserphase gebildet wird, gemäß:

$$\Sigma = \{O, \theta, m, H, W\},$$

mit

O – Koordinatenursprung

θ – Temperatur

m – Konzentration des Emulgators/Emulgatormischung

H – Konzentration der Ölphase

W – Konzentration der Wasserphase

Dabei muß genaugenommen natürlich in einem mehrkomponentigen Emulgatoren-System der Beitrag m_i jedes einzelnen Emulgators zur Gesamtfunktion berücksichtigt werden, was bei einem i-komponentigen Emulgatoren-System zur Beziehung

$$\Sigma = \{O, \theta, m_1, m_2, \dots, m_i, H, W\} \text{ führt.}$$

Der Phaseninversionsbereich Φ stellt dabei im mathematischen Sinne ein zusammenhängendes Gebiet oder eine Vielzahl zusammenhängender Gebiete innerhalb des Koordinatensystems Σ dar. Φ repräsentiert die Gesamtmenge der Koordinatenpunkte $K(\theta, a, m_1, m_2, \dots, m_i, H, W)$, welche erfungsgemäß Gemische aus Wasserphase der Konzentration W, Ölphase der Konzentration H, i erfungsgemäß Emulgatoren der Konzentration m_i bei der Temperatur θ bestimmen, und für welche gilt, daß beim Übergang von einer Koordinate $K_1 \notin \Phi$ zu einer Koordinate $K_2 \in \Phi$ Phaseninversion eintritt, wie in Fig. 2 beschrieben.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

55

60

65

DE 199 49 825 A 1

Unerheblich ist dabei, ob der Phaseninversionsbereich eines gegebenen Systems ein einziges zusammenhängendes (i + 3)-dimensionalen Gebiet darstellt oder aus mehreren zusammenhängenden, aber voneinander getrennten solchen Gebieten besteht, also mehreren Phaseninversionsbereichen eines gegebenen Systems entsprechend. Im Rahmen der hier mit vorgelegten Offenbarung wird daher stets verallgemeinernd von "dem" oder "einem" Phaseninversionsbereich gesprochen, auch bei Vorliegen zweier oder mehrerer voneinander getrennter solcher Bereiche.

Als variable Koordinaten in Fig. 2 werden Temperatur Θ und die der vorgeschilderte Konzentrationsparameter P angegeben, wobei offengelassen bleiben kann, um welchen speziellen Konzentrationsparameter es sich handelt. Beim Übergang von K_1 nach K_2 wird lediglich die Temperatur erhöht, die anderen Variablen werden konstant gehalten.

Unter den erfundungsgemäßen Bedingungen ist dieser Prozeß nicht reversibel, d. h., kehrt das System von der Koordinate $K_2 \in \Phi$ wieder zur Koordinate $K_1 \notin \Phi$ zurück, können erfundungsgemäße transparente O/W-Mikroemulsionen erhalten werden.

Die Praxis der Herstellung einer erfundungsgemäßen Mikroemulsion besteht demgemäß vorteilhaft darin, nach Auswahl geeigneter Rohstoffe, d. h., Wasser und Ölphase, ein oder mehrere erfundungsgemäß verwendete O/W-Emulgatoren, letzterer oder letztere vorliegend in Konzentrationen, bei welchen Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und gegebenenfalls weitere Substanzen, die Einzelkomponenten unter Röhren zusammenzugeben, durch Erhöhung der Temperatur des Gemisches Phaseninversion herbeizuführen, hernach unter fortwährendem Röhren das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen zu lassen.

Es ist dabei aber auch möglich, mehrere Parameter zugleich zu variieren, wie in Fig. 3 angezeigt. In Fig. 3 wird die Konzentration der Wasserphase gegen die Temperatur aufgetragen. Ausgehend von der Koordinate $K_1 \notin \Phi$ können durch Erhöhung der Temperatur, unter Beibehaltung aller anderen Parameter, die Koordinaten $K_2 \notin \Phi$ und $K_4 \notin \Phi$ erreicht werden bzw. $K_3 \in \Phi$. Ausgehend von den Koordinaten K_3 und K_4 können durch Senken der Temperatur, unter Beibehaltung aller anderen Parameter, zurück zur Koordinate K_1 erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsionen erhalten werden.

Ausgehend von den Koordinaten K_3 und K_4 kann durch Senken der Temperatur, und durch zusätzliche Variation der Konzentration der Ölphase, in Fig. 3 durch Zugabe von Wasser, die Koordinate K_5 erreicht und können erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsionen erhalten werden.

Es ist angesichts der Fig. 3 konsequent, daß, ausgehend von der Koordinate K_4 , obwohl dieser außerhalb des Phaseninversionsbereiches befindlich ist, Systeme erhalten werden können, ähnlich denen, die von K_3 ausgehen, da ja auch ausgehend von K_4 bei Senkung der Temperatur der Phaseninversionsbereich zwangsläufig durchschritten werden muß.

Auch ausgehend von der Koordinate K_1 kann durch Variation der Konzentration der Wasserphase, also beispielsweise durch Zugabe von Wasser, wie in Fig. 3 aufgeführt, die Koordinate K_5 erreicht und können erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsionen erhalten werden. Dazu muß allerdings vorausgeschickt werden, daß in diesem Falle bereits eine erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsion, gewissermaßen als Konzentrat, vorliegen muß, welches dann durch Verdünnen zu einer erfundungsgemäßen O/W-Mikroemulsion veränderter Zusammensetzung umgesetzt wird.

Es war jedoch nach allem erstaunlich und verfügt daher über eigenständige erfandlerische Tätigkeit, daß auch ausgehend von der Koordinate K_2 , welche außerhalb des Phaseninversionsbereiches liegt, sei es bei einfacher Variation der Temperatur zurück zur Koordinate K_1 oder zusätzlicher Variation der Konzentration der Ölphase, also beispielsweise durch zusätzliches Verdünnen mit einer Wasserphase zur Koordinate K_5 , erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsionen erhältlich sind, ohne daß Phaseninversion durchlaufen wird. Dies geschieht vorteilhaft auf die Weise, daß ein Gemisch aus den Grundkomponenten, umfassend Wasserphase, Ölphase, einen oder mehrere der erfundungsgemäß verwendeten O/W-Emulgatoren, gewünschtenfalls einen oder mehrere W/O-Emulgatoren, sowie gewünschtenfalls weitere Hilfs-, Zusatz- und/oder Wirkstoffe, welche unterhalb des Phaseninversionstemperaturbereiches eine OIW-Emulsion bilden, auf eine Temperatur bringt,

- 45 – bei welcher die in der Ölphase löslichen Komponenten entweder gelöst oder zumindest in geschmolzenem Zustande vorliegen
- und welche mindestens der Schmelztemperatur der höchstschmelzenden, nicht in gelöstem Zustand vorliegenden Ölkomponenten entspricht,
- welche unterhalb des Phaseninversionstemperaturbereiches des Systemes liegt,

50 und die entstandene O/W-Emulsion unter Bildung einer O/W-Mikroemulsion hernach auf Raumtemperatur abkühlt. Dies geschieht bevorzugt unter Röhren.

Dieses erfundungsgemäße Verfahren ist besonders gut geeignet, wenn den erfundungsgemäßen O/W-Mikroemulsionen wärmeempfindliche oder leichtflüchtige Substanzen einverlebt werden sollen. Darüberhinaus ist dieses bei relativ niedrigen Temperaturen durchzuführende Verfahren gegenüber üblichen Verfahren energiesparend.

In Fig. 4 wird der Fall beschrieben, in welchem in der Koordinate L_1 zunächst kein erfundungsgemäßer O/W-Emulgator vorliegt, und in welchem das System durch Erhöhen der Temperatur auf eine Koordinate $L_3 \notin \Phi$ oder auf eine Koordinate $L_2 \notin \Phi$ gebracht wird.

Selbstverständlich kann die Koordinate L_2 auch durch Abkühlen eines in der Koordinate L_3 vorliegenden Systems erreicht werden. Die Koordinaten L_2 und L_3 , in denen beispielsweise W/O-Emulsionen vorliegen können, unterscheiden sich prinzipiell lediglich dadurch, daß die L_3 zugeordnete Temperatur höher ist als jede Temperatur, die dem Phaseninversionstemperaturbereiche zugeordnet werden kann.

Die Gegenwart eines zusätzlichen W/O-Emulgators für Systeme, die in Fig. 4 symbolisiert werden, ist nicht unbedingt erforderlich, allerdings vorteilhaft. Zugabe eines erfundungsgemäßen O/W-Emulgators oder mehrerer solcher Emulgatoren in den Koordinaten L_2 oder L_3 , bei Senkung der Temperatur, befördert das System zur Koordinate L_4 , bei welcher dann eine erfundungsgemäße O/W-Mikroemulsion vorliegt.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens besteht demgemäß darin, nach der Auswahl geeigneter Rohstoffe, d. h., Wasser- und Ölphase und gegebenenfalls weitere Substanzen, die Einzelkomponen-

DE 199 49 825 A 1

ten unter Röhren auf eine Temperatur zu bringen, bei welcher Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und durch Zugabe des erfundungsgemäß verwendeten O/W-Emulgators oder der erfundungsgemäß verwendeten O/W-Emulgatoren zum Gemisch Phaseninversion herbeizuführen, hernach unter fortwährendem Röhren das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen zu lassen.

Es übersteigt nicht das Können des Fachmannes, durch einfache Versuche den geeigneten Temperaturbereich zu ermitteln, innerhalb dessen ein gegebenes Gemisch Phaseninversion durchlaufen kann. Überlicherweise ist dieser Temperaturbereich zwischen 70 und 95°C zu wählen, kann im Einzelfalle auch darüber oder darunter angesiedelt sein.

In der Praxis ist möglich und gegebenenfalls sogar vorteilhaft, bei der Herstellung einer erfundungsgemäßen Mikroemulsion den Temperaturbereich, der dem Phasenversionsbereich zugeordnet werden kann, auch zu übersteigen, da beim Abkühlen auf Raumtemperatur dieser Bereich dann zwangsläufig durchlaufen wird.

Die Praxis der Herstellung einer erfundungsgemäßen Emulsion besteht vorteilhaft darin, nach Auswahl geeigneter Rohstoffe, d. h., Wasser- und Ölphase, ein oder mehrere Emulgatoren vom Typ A, letzterer oder letztere vorliegend in Konzentrationen, bei welchen Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und gegebenenfalls weitere Substanzen, die Einzelkomponenten unter Röhren auf eine Temperatur zu erwärmen, bei welcher Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und durch Erhöhung oder Erniedrigung des pH-Wertes des Gemisches Phaseninversion herbeizuführen, hernach unter fortwährendem Röhrendas Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen zu lassen. Ein oder mehrere zwischengeschaltete Homogenisierungsschritte sind vorteilhaft, aber nicht zwingend notwendig.

Eine weitere vorteilhafte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens besteht darin, nach der Auswahl geeigneter Rohstoffe, d. h., Wasser- und Ölphase, ein oder mehrere Emulgatoren vom Typ A letzterer oder letztere vorliegend in Konzentrationen, bei welchen Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und gegebenenfalls weitere Substanzen, die Einzelkomponenten unter Röhrenauf einen pH-Wert zu bringen, bei welchem Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und durch Erhöhung der Temperatur des Gemisches Phaseninversion herbeizuführen, hernach unter fortwährendem Röhrendas Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen zu lassen. Ein oder mehrere zwischengeschaltete Homogenisierungsschritte sind vorteilhaft, aber nicht zwingend notwendig.

Eine dritte vorteilhafte Ausführungsform des erfundungsgemäßen Verfahrens besteht darin, nach der Auswahl geeigneter Rohstoffe, d. h., Wasser- und Ölphase, ein oder mehrere Emulgatoren vom Typ A und gegebenenfalls weitere Substanzen, die Einzelkomponenten unter Röhrenauf einen pH-Wert und eine Temperatur zu bringen, bei welchen Phaseninversion für das gegebene Gemisch möglich ist, und durch Zugabe des Emulgators A oder der Emulgatoren A zum Gemisch Phaseninversion herbeizuführen, hernach unter fortwährendem Röhren das Gemisch auf Raumtemperatur abkühlen zu lassen. Ein oder mehrere zwischengeschaltete Homogenisierungsschritte sind vorteilhaft, aber nicht zwingend notwendig.

In der Praxis ist möglich und gegebenenfalls sogar vorteilhaft, bei der Herstellung einer erfundungsgemäßen Emulsion den Temperaturbereich, der dem Phasenversionsbereich zugeordnet werden kann auch zu übersteigen, da beim Abkühlen auf Raumtemperatur dieser Bereich dann zwangsläufig durchlaufen wird.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen gemäß der Erfindung enthalten anorganische Pigmente, welche röntgenamorph oder nichtröntgenamorph sind, auf Basis von Metalloxiden und/oder anderen in Wasser schwerlöslichen oder unlöslichen Metallverbindungen, insbesondere der Oxide des Titans (TiO_2), Zinks (ZnO), Eisens (z. B. Fe_2O_3 , Zirkoniums (ZrO_2), Siliciums (SiO_2), Mangans (z. B. MnO), Aluminiums (Al_2O_3), Cers (z. B. Ce_2O_3), Mischoxiden der entsprechenden Metalle sowie Abmischungen aus solchen Oxiden. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von TiO_2 .

Röntgenamorphe Oxidpigmente sind Metalloxide oder Halbmetalloxide, welche bei Röntgenbeugungsexperimenten keine oder keine erkennbare Kristallstruktur erkennen lassen. Oftmals sind solche Pigmente durch Flammenreaktion erhältlich, beispielsweise dadurch, daß ein Metall- oder Halbmetallhalogenid mit Wasserstoff und Luft (oder reinem Sauerstoff) in einer Flamme umgesetzt wird.

In kosmetischen, dermatologischen oder pharmazeutischen Formulierungen werden röntgenamorphe Oxidpigmente als Verdickungs- und Thixotropierungsmittel, Fließhilfsmittel, zur Emulsions- und Dispersionsstabilisierung und als Trägersubstanz (beispielsweise zur Volumenerhöhung von feinteiligen Pulvern oder Pudern) eingesetzt.

Bekannte und in der kosmetischen oder dermatologischen Galenik oftmals verwendete röntgenamorphe Oxidpigmente sind die Siliciumoxide des Typs Aerosil® (CAS-Nr. 7631-86-9. Aerosile®, erhältlich von der Gesellschaft DE-GUSSA, zeichnen sich durch geringe Partikelgröße (z. B. zwischen 5 und 40 nm) aus, wobei die Partikel als kugelförmige Teilchen sehr einheitlicher Abmessung anzusehen sind. Makroskopisch sind Aerosile® als lockere, weiße Pulver erkennbar. Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind röntgenamorphe Siliciumdioxidpigmente besonders vorteilhaft, und unter diesen gerade solche des Aerosil®-Typs bevorzugt.

Vorteilhafte Aerosil®-Typen sind beispielsweise Aerosil® OX50, Aerosil® 130, Aerosil® 150, Aerosil® 200, Aerosil® 300, Aerosil® 380, Aerosil® MOX 80, Aerosil® MOX 170, Aerosil® COK 84, Aerosil® R 202, Aerosil® R 805, Aerosil® R 812, Aerosil® R 972, Aerosil® R 974, Aerosil® R 976.

Erfundungsgemäß vorteilhaft enthalten kosmetische oder dermatologische Lichtschutzzubereitungen 0,1 bis 20 Gew.-%, vorteilhaft 0,5 bis 10 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 1 bis 5 Gew.-% röntgenamorphe Oxidpigmente.

Die nichtröntgenamorphen anorganischen Pigmente liegen erfundungsgemäß vorteilhaft in hydrophober Form vor, d. h., daß sie oberflächlich wasserabweisend behandelt sind. Diese Oberflächenbehandlung kann darin bestehen, daß die Pigmente nach an sich bekannten Verfahren mit einer dünnen hydrophoben Schicht versehen werden.

Eines solcher Verfahren besteht beispielsweise darin, daß die hydrophobe Oberflächenschicht nach einer Reaktion gemäß



erzeugt wird. n und m sind dabei nach Belieben einzusetzende stöchiometrische Parameter, R und R' die gewünschten organischen Reste. Beispielsweise in Analogie zu DE-OS 33 14 742 dargestellte hydrophobisierte Pigmente sind von Vor-

DE 199 49 825 A 1

teil.

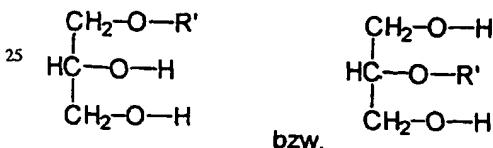
Vorteilhafte TiO₂-Pigmente sind beispielsweise unter den Handelsbezeichnungen T 805 von der Firma Degussa erhältlich.

5 Die Gesamtmenge an anorganischen Pigmenten, insbesondere hydrophoben anorganischen Mikropigmenten in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen wird vorteilhaft aus dem Bereich von 0,1–30 Gew.-%, bevorzugt 0,1–10,0 Gew.-% gewählt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die Emulgatoren A werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Emulgatoren, welche gute Protonendonoren bzw. Protonenakzeptoren darstellen, wobei gewährleistet sein muß, daß ihre Lipophilie entweder abhängig ist vom pH-Wert, dergestalt daß durch Erhöhung oder Senkung des pH-Wertes die Lipophilie zunimmt oder abnimmt, wobei unerheblich 10 ist, welche der beiden Möglichkeiten der Änderung der Lipophilie durch die Erhöhung bzw. Senkung des pH-Wertes bewirkt wird, oder ihre Lipophilie abhängig ist von der Temperatur, dergestalt, daß die Lipophilie mit steigender Temperatur zunimmt und deren Hydrophilie mit sinkender Temperatur zunimmt, oder ihre Lipophilie abhängig ist von pH-Wert und der Temperatur, dergestalt daß durch Erhöhung oder Senkung des pH-Wertes die Lipophilie zunimmt oder abnimmt, wobei unerheblich ist, welche der beiden Möglichkeiten der Änderung der Lipophilie durch die Erhöhung bzw. Senkung 15 des pH-Wertes bewirkt wird, und daß die Lipophilie mit steigender Temperatur zunimmt und deren Hydrophilie mit sinkender Temperatur zunimmt.

Vorteilhaft werden die Emulgatoren des Typs A gewählt aus der Gruppe der Sorbitanester und Saccharoseester, insbesondere der verzweigten und unverzweigten Alkylester und Alkenylester mit Kohlenstoffketten von 4–24 Kohlenstoffatomen, bevorzugt Sorbitanstearat, Sorbitanoleat, Glycerylsorbitanstearat, Saccharosemonoesterat, Saccharosemonolaurat, Saccharosepalmitat.

Vorteilhaft können die Emulgatoren des Typs A gewählt aus der Gruppe der Monoglycerinmonocarbonsäure-monoester gewählt werden, insbesondere solche, welche durch die Strukturen



30 gekennzeichnet sind, wobei R' einen verzweigten oder unverzweigten Acylrest mit 6–14 Kohlenstoffatomen darstellt. Vorteilhaft wird R' gewählt aus der Gruppe der unverzweigten Acylreste.

Die diesen Estern zugrundeliegenden Säuren sind die

Hexansäure	(Capronsäure)	(R' = -C ₅ H ₁₁),
Heptansäure	(Önanthsäure)	(R' = -C ₆ H ₁₃),
Octansäure	(Caprylsäure)	(R' = -C ₇ H ₁₅),
Nonansäure	(Pelargonsäure)	(R' = -C ₈ H ₁₇),
Decansäure	(Caprinsäure)	(R' = -C ₉ H ₁₉),
Undecansäure		(R' = -C ₁₀ H ₂₁),
10-Undecensäure	(Undecylensäure)	(R' = -C ₁₀ H ₁₉),
Dodecansäure	(Laurinsäure)	(R' = -C ₁₁ H ₂₃),
Tridecansäure		(R' = -C ₁₂ H ₂₅),
Tetradecansäure	(Myristinsäure)	(R' = -C ₁₃ H ₂₇),

Besonders vorteilhaft stellt R' den Octanoylrest (Caprylsäurerest) bzw. den Decanoylrest (Caprinsäurerest) dar, wird also auch durch die Formeln

55 R' = -C₇H₁₅ bzw. R' = -C₉H₁₉

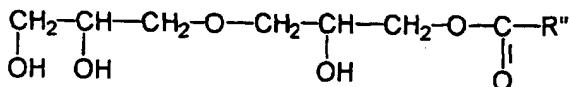
repräsentiert.

Vorteilhaft können die Emulgatoren des Typs A auch aus der Gruppe der Di- und Triglycerin-monocarbonsäure-monoester gewählt werden. Erfindungsgemäß liegen die Di- bzw. Triglycerineinheiten der erfindungsgemäßen Diglycerin-monocarbonsäure-monoester bzw. Triglycerin-monocarbonsäure-monoester als lineare, unverzweigte Moleküle, also über die jeweiligen OH-Gruppen in 1- bzw. 3-Stellung veretherte "Monoglycerinmoleküle" vor.

Ein geringer Anteil zyklischer Di- bzw. Triglycerineinheiten sowie über die OH-Gruppen in 2-Stellung veretherte Glycerinmoleküle kann geduldet werden. Es ist jedoch von Vorteil, solche Verunreinigungen so gering wie nur möglich zu halten.

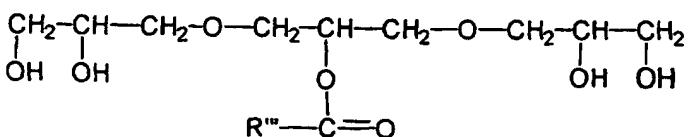
65 Die erfindungsgemäßen Monocarbonsäuremonoester sind bevorzugt durch folgende Struktur gekennzeichnet:

DE 199 49 825 A 1



wobei R'' einen Kohlenwasserstoffrest, vorteilhaft einen verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Alkenylrest von 5 bis 17 C-Atomen darstellt.

Die erfindungsgemäßen Monocarbonsäureester des Triglycerins sind bevorzugt durch folgende Struktur gekennzeichnet:



wobei R''' einen Kohlenwasserstoffrest, vorteilhaft einen verzweigten oder unverzweigten Alkyl- oder Alkenylrest Alkylrest von 5 bis 17 C-Atomen darstellt.

Die diesen Ester zugrundeliegenden Säuren sind die

Hexansäure	(Capronsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₅ H ₁₁),	20
Heptansäure	(Önanthsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₆ H ₁₃),	
Octansäure	(Caprylsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₇ H ₁₅),	25
Nonansäure	(Pelargonsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₈ H ₁₇),	
Decansäure	(Caprinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₉ H ₁₉),	
Undecansäure		(R'' bzw. R''' = -C ₁₀ H ₂₁),	30
10-Undecensäure	(Undecylensäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₀ H ₁₉),	
Dodecansäure	(Laurinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₁ H ₂₃),	
Tridecansäure		(R'' bzw. R''' = -C ₁₂ H ₂₅),	35
Tetradecansäure	(Myristinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₃ H ₂₇),	
Pentadecansäure		(R'' bzw. R''' = -C ₁₄ H ₂₉),	40
Hexadecansäure	(Palmitinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₅ H ₃₁),	
Heptadecansäure	(Margarinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₆ H ₃₃),	
Octadecansäure	(Stearinsäure)	(R'' bzw. R''' = -C ₁₇ H ₃₅). 45	

Besonders günstig werden R'' und R''' gewählt aus der Gruppe der unverzweigten Alkylreste mit ungeraden C-Zahlen, insbesondere mit 9, 11 und 13 C-Atomen.

Im allgemeinen sind die Monocarbonsäuremonoester des Diglycerins denen des Triglycerins bevorzugt.

Erfnungsgemäß ganz besonders günstig sind

Diglycerinmonocaprinat	(DMC)	R'' = 9	
Triglycerinmonolaurat	(TML)	R''' = 11	
Diglycerinmonolaurat	(DML)	R'' = 11	55
Triglycerinmonomyristat	(TMM)	R''' = 13	

Als bevorzugter erfundungsgemäßer Monocarbonsäuremonoester des Diglycerins hat sich das Diglycerinmonocaprinat (DMC) erwiesen.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfahrung wird ein zusätzlicher Anteil an in anderen Stellen verestertem Di- oder Triglycerin, ebenso wie gegebenenfalls ein Anteil an den verschiedenen Diestern des Di- bzw. Triglycerins verwendet.

Vorteilhaft sind auch Triglyceridiisostearat (Nomenklatur analog CTFA: Polyglyceryl-3-diisostearat), Isostearylidi-glycerylsuccinat, Diglycerylsesquioleostearat (Nomenklatur analog CTFA: Polyglyceryl-2-sesquioleostearat), Triglycerol-polyhydroxystearat (Nomenklatur analog CTFA: Polyglyceryl-2-polyhydroxystearat).

Auch Cetearylisononanoat, Dicocoyl-pentaerythrityl-diisostearat, ferner die Methiconcopolyole, Cyclomethiconcopolyole, Alkylmethiconcopolyole, insbesondere Laurylmethiconcopolyol, Cetyltrimethiconcopolyol, haben sich erfin-

DE 199 49 825 A 1

dungsgemäß als vorteilhaft erwiesen.

Besonders vorteilhaft werden der oder die Emulgatoren des Typs A gewählt aus der Gruppe der verzweigten oder unverzweigten Alkylmonocarbonsäuren, Alkenylmonocarbonsäuren und Alkyldicarbonsäuren mit 4 bis 30 Kohlenstoffatomen, insbesondere Stearinsäure, Ölsäure, Bernsteinsäure, Hexansäure (Capronsäure), Heptansäure (Önanthsäure), Octansäure (Caprylsäure), Nonansäure (Pelargonsäure), Decansäure (Caprinsäure), Undecansäure, Undecensäure (Undecylensäure), Dodecansäure (Laurinsäure), Tridecansäure, Tetradecansäure (Myristinsäure), Pentadecansäure, Hexadecansäure (Palmitinsäure), Heptadecansäure (Margarinsäure), Octadecansäure (Stearinsäure), Isostearinsäure, Behensäure. Es ist auch vorteilhaft, die Emulgatoren A aus der Gruppe der kosmetisch bzw. pharmazeutisch akzeptablen Salze der vorstehend genannten Carbonsäuren zu wählen, insbesondere der Alkali-, Ammonium-, Monoalkylammonium,

10 Dialkylammonium-, Trialkylammonium- und Tetraalkylammoniumsalze.

Ebenfalls besonders vorteilhaft werden der oder die Emulgatoren A gewählt aus der Gruppe der mono-, oligo und polyethoxylierten Verbindungen, insbesondere der polyethoxylierten ein- oder mehrbasigen Alkohole oder Fettsäuren, beispielsweise Ceteareth-20, PEG-20-Glycerylstearat, Steareth-20, PEG-20-Stearat, PEG-30-Stearat, PEG-40-Rizinusöl, PEG-1-Glycerin-Sorbitan-Oleostearat, PEG-7 hydriertes Rizinusöl, PEG-40-Sorbitanperoleat, PEG-45-Dodecyl-Glycol-Copolymer.

Die erfundungsgemäßen Emulsionen sind vorteilhaft dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator A oder die Emulgatoren A in Konzentrationen von 0,01–20 Gew.-%, bevorzugt 0,05–10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1–5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

Es ist erfundungsgemäß möglich, die Einsatzmengen von an sich in Ölkomponenten schwerlöslichen oder unlöslichen UV-Filtern, insbesondere 4,4'4"-(1,3,5-Tiazin-2,4,6-triyltrümino)-tris-benzoësäure-tris(2-ethylhexylester), aber auch 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure bzw. deren Salze in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen gegenüber dem Stande der Technik zu vervielfachen.

Die Gesamtmenge an in Ölkomponenten an sich schwerlöslichen UV-Filtersubstanzen, insbesondere 4, 4'4"-(1,3,5-Tiazin-2,4,6-triyltrümino)-tris-benzoësäure-tris(2-ethylhexylester), aber auch 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure

25 bzw. deren Salze in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen wird vorteilhaft aus dem Bereich von 0,1–10,0 Gew.-%, bevorzugt 0,5–6,0 Gew.-% gewählt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Es ist erfundungsgemäß vorteilhaft, in den erfundungsgemäßen Zubereitungen zusätzliche öllösliche UVA-Filter und/oder UVB-Filter in der Lipidphase und/oder wasserlösliche UVA-Filter und/oder UVB-Filter in der wässrigen Phase einzusetzen.

30 Vorteilhaft können die erfundungsgemäßen Lichtschutzformulierungen weitere Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z. B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1 bis 6 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen.

35 Die zusätzlichen UVB-Filter können öllöslich oder wasserlöslich sein. Vorteilhafte öllösliche UVB-Filtersubstanzen sind z. B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- 40 - Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylenbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester;
- 45 - 4,4'4"-(1,3,5-Tiazin-2,4,6-triyltrümino)-tris-benzoësäure-tris(2-ethylhexylester).

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filtersubstanzen sind z. B.:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst,
- 50 - Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und deren Salze,
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Benzylidencamphers, wie z. B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und deren Salze.

55 Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfundungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Es kann auch von Vorteil sein, zusätzliche UVA-Filter in den erfundungsgemäßen Zubereitungen einzusetzen, welche bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert.Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Die erfundungsgemäßen kosmetischen und/oder dermatologischen Lichtschutzformulierungen können wie üblich zusammengesetzt sein und dem kosmetischen und/oder dermatologischen Lichtschutz, ferner zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut und/oder der Haare und als Schminkeprodukt in der dekorativen Kosmetik dienen.

Zur Anwendung werden die erfundungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

DE 199 49 825 A 1

Besonders bevorzugt sind solche kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen, die in der Form eines Sonnenschutzmittels vorliegen. Vorteilhaft können diese zusätzlich mindestens einen weiteren UVA-Filter und/oder mindestens einen weiteren UVB-Filter und/oder mindestens ein anorganisches Pigment, bevorzugt ein anorganisches Mikropigment, enthalten.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z. B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdikungsmittel, anfeuchtende und/oder feuchthalrende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösungsmittel oder Silikonderivate.

Ein zusätzlicher Gehalt an Antioxidantien ist im allgemeinen bevorzugt. Erfindungsgemäß können als günstige Antioxidantien alle für kosmetische und/oder dermatologische Anwendungen geeigneten oder gebräuchlichen Antioxidantien verwendet werden.

Es ist auch von Vorteil, den erfindungsgemäßen Zubereitungen Antioxidantien zuzusetzen. Vorteilhaft werden die Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z. B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z. B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z. B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z. B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z. B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z. B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z. B. Buthioninsulfoximine, Homocysteinsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z. B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z. B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxsäuren (z. B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z. B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Vitamin C und Derivate (z. B. Ascorbylpalmitat, Mg-Ascorbylphosphat, Ascorbylacetat), Tocopherole und Derivate (z. B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzocharzes, Rutinsäure und deren Derivate, α -Glycosyrlutin, Ferulasäure, Furfurylidenglucitol, Carnosin, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure, Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Zink und dessen Derivate (z. B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z. B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z. B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05–20 Gew.-%, insbesondere 1–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001–10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z. B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkylbenzoate;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylerucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z. B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silkonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12–18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z. B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl,

DE 199 49 825 A 1

Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

5 Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoeicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

10 Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Öphasenkomponenten zu verwenden.

15 Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

20 Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitung enthält gegebenenfalls vorteilhaft

- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z. B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z. B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carboole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Nachfolgend soll kurz noch auf einige Besonderheiten und Unterschiede der Voraussetzungen für erfindungsgemäß O/W-Emulsionen und O/W-Mikroemulsionen eingegangen werden.

Öle und Fette unterscheiden sich unter anderem in ihrer Polarität, welche schwierig zu definieren ist. Es wurde bereits 35 vorgeschlagen, die Grenzflächenspannung gegenüber Wasser als Maß für den Polaritätsindex eines Öls bzw. einer Ölphase anzunehmen. Dabei gilt, daß die Polarität der betreffenden Ölphase umso größer ist, je niedriger die Grenzflächenspannung zwischen dieser Ölphase und Wasser ist. Erfindungsgemäß wird die Grenzflächenspannung als ein mögliches Maß für die Polarität einer gegebenen Ölkomponeute angesehen.

Die Grenzflächenspannung ist diejenige Kraft, die an einer gedachten, in der Grenzfläche zwischen zwei Phasen befindlichen Linie der Länge von einem Meter wirkt. Die physikalische Einheit für diese Grenzflächenspannung errechnet sich klassisch nach der Beziehung Kraft/Länge und wird gewöhnlich in mN/m (Millinewton geteilt durch Meter) wiedergegeben. Sie hat positives Vorzeichen, wenn sie das Bestreben hat, die Grenzfläche zu verkleinern. Im umgekehrten Falle hat sie negatives Vorzeichen.

Als Grenze, unterhalb derer eine Ölphase als "polar" und oberhalb derer eine Ölphase als "unpolar" gilt, werden erfindungsgemäß 30 mN/m angesehen.

Erfindungsgemäß wird für O/W-Mikroemulsionen die Ölphase vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der polaren Ölkomponeute, welche eine Polarität zwischen 10 und 30 mN/m aufweisen, wobei gewährleistet sein muß, daß mindestens eine nichtpolare Ölkomponeute vorhanden ist.

50 Vorteilhafte O/W-Mikroemulsionen werden erhalten, wenn die Ölphase gewählt wird aus der Gruppe der polaren Ölkomponeute, besonders bevorzugt aus der Gruppe der natürlichen, synthetischen oder halbsynthetischen Ölkomponeuten, welche eine Polarität zwischen 10 und 20 mN/m aufweisen, wobei gewährleistet sein muß, daß mindestens eine nichtpolare Ölkomponeute vorhanden ist.

Vorteilhaft ist auch, polare pflanzliche Öle als polare Öle der erfindungsgemäßen O/W-Emulsionen zu verwenden. Die pflanzlichen Öle können vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der Öle der Pflanzenfamilien Euphorbiaceae, Poaceae, Fabaceae, Brassicaceae, Pedalaceae, Asteraceae, Linaceae, Flacourticaceae, Violales, vorzugsweise gewählt aus der Gruppe natives Rizinusöl, Weizenkeimöl, Traubenkernöl, Kukuihußöl, Safloröl, Distelöl, Nachtkerzenöl und weiteren Ölen, welche mindestens 1,5 Gew.-% an Linolsäreglyceriden enthalten.

Der Zusatz von Elektrolyten bewirkt eine Veränderung des Löslichkeitsverhaltens eines hydrophilen Emulgators. Die hydrophilen Emulgatoren mit den vorab beschriebenen Strukturen bzw. Eigenschaften durchlaufen eine partielle Phaseninversion, in der es zu einer Solubilisierung von Wasser durch die Ölphase kommt, welche in einer stabilen Mikroemulsion resultiert.

65 Die erfindungsgemäßen Mikroemulsionen enthalten daher vorteilhaft Elektrolyte, insbesondere eines oder mehrere Salze mit folgenden Anionen: Chloride, ferner anorganische Oxo-Element-Anionen, von diesen insbesondere Sulfate, Carbonate, Phosphate, Borate und Aluminate. Auch auf organischen Anionen basierende Elektrolyte können vorteilhaft verwendet werden, beispielsweise Lactate, Acetate, Benzoate, Propionate, Tartrate, Citrate und andere mehr. Vergleichbare Effekte sind auch durch Ethylendiamintetraessigsäure und deren Salze zu erzielen.

Als Kationen der Salze werden bevorzugt Ammonium-, Alkylammonium-, Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Magnesium-, Eisen- bzw. Zinkionen verwendet. Es bedarf an sich keiner Erwähnung, daß in Kosmetika nur physiologisch un-

DE 199 49 825 A 1

bedenkliche Elektrolyte verwendet werden sollten. Spezielle medizinische Anwendungen der erfindungsgemäßen Mikroemulsionen können andererseits, wenigstens grundsätzlich, die Verwendung von Elektrolyten bedingen, welche nicht ohne ärztliche Aufsicht verwendet werden sollten.

Besonders bevorzugt sind Kaliumchlorid, Kochsalz, Magnesiumsulfat, Zinksulfat und Mischungen daraus. Ebenfalls vorteilhaft sind Salzmischungen wie sie im natürlichen Salz vom Toten Meer auftreten.

Die Konzentration des Elektrolyten oder der Elektrolyte sollte etwa 0,01–10,0 Gew.-%, besonders vorteilhaft etwa 0,03–8,0 Gew.-% betragen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Die Emulgatoren des Typs A können landläufig als O/W-Emulgatoren angesehen werden. Ein Gehalt von etwa 5–10 Gew.-% an üblichen W/O-Emulgatoren fördert in vorteilhafter Weise die Bildung von O/W/O-Emulsionen, ein Gehalt von deutlich über 10 Gew.-% an solchen Emulgatoren führt zur Destabilisierung der O/W/O-Emulsionen.

Ferner ist gewünschtenfalls für die Herstellung erfundungsgemäßer O/W/O-Emulsionen von Vorteil, hydrophile und/oder lipophile Gelbildner einzusetzen. Diese tragen zwar in der Regel nicht zur Bildung multipler Tröpfchen bei, fördern aber die Stabilität einmal gebildeter multipler Tröpfchen.

Wenn bei einem erfundungsgemäßen Herstellungsverfahren für O/W/O-Emulsionen der pH-Wert variiert werden soll, um ein ansonsten vorbestimmtes System in den Phaseninversionsbereich zu bringen, so ist von Vorteil, zu Beginn des Verfahrens zunächst möglichst geringe Elektrolytkonzentration in der Wasserphase einzusetzen, möglichst zunächst ganz darauf zu verzichten. Weiterhin ist von Vorteil, den Emulgator A in der Ölphase vorzulegen, beispielsweise für Stearinsäure im Konzentrationsbereich von 0,5–5 Gew.-%, insbesondere 2 Gew.-%. Vorteilhaft ist die Gegenwart eines nicht unter die Definition des Emulgators A fallenden Emulgators im Konzentrationsbereich von ca. 5–10 Gew.-%, insbesondere etwa 7 Gew.-%.

Die Variation des pH-Wertes sollte vorteilhaft erst erfolgen, wenn die W/O-Emulsion sich gebildet hat, beispielsweise durch Zufügen von NaOH.

Dabei liegt im allgemeinen Fachwissen des Fachmannes und bedarf keinerlei erforderlichen Dazutuns, für einen gegebenen Emulgator oder ein gegebenes Emulgatorsystem in einem gegebenen Wasser/Ölphasensystem den Temperatur- bzw. pH-Bereich zu ermitteln, in welchem Phaseninversion stattfindet. Als allgemeiner Richtwert für den PIT bei üblichen Emulgatorkonzentrationen kann ein Temperaturbereich von etwa 40–90°C angegeben werden. Im allgemeinen sinkt der PIT bei steigender Emulgatorkonzentration.

Es können während dieses Verfahrens gewünschtenfalls ferner die in der Kosmetik oder medizinischen Galenik üblichen Grund-, Hilfs-, Zusatz-, und/oder Wirkstoffe zugegeben werden. Es ist dem Fachmann klar, zu welchem Zeitpunkt solche Stoffe dem Prozeß beigegeben werden können, ohne daß die Eigenschaften der zu erzielenden Emulsion wesentlich beeinträchtigt werden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen das Wesen der vorliegenden Erfindung näher umreißen, ohne die Erfindung einzuschränken.

Beispiel 1

	Gew.-%
Cetylstearylisononanoat	8,00
Ceteareth-20	6,00
Repellent 3535	5,00
Glycerin	5,00
Dicaprylyether	4,00
Vitamin E Acetat	0,50
Glycerylstearat	2,00
Natriumcitrat	0,50
Citronensäure	0,20
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	0,50
Parfüm	q.s.
Wasser	Ad. 100,00

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 199 49 825 A 1

Beispiel 2

	Gew.-%
5 Cetylstearylisononanoat	4,00
Ceteareth-15	6,00
10 Repellent 3535	5,00
10 Glycerin	5,00
Dicaprylylether	5,00
15 Vitamin E Acetat	0,50
Stearinsäure	2,30
Natriumhydroxid	0,1070
20 Citronensäure	0,20
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
25 Wasser	Ad. 100,00

Beispiel 3

	Gew.-%
30 C ₁₂₋₁₅ Alkylbenzoate	7,50
Glycerin	5,00
35 Cetylstearylisononanoat	5,00
Repellent 3535	2,00
40 Sorbitanmonoisostearat	4,00
Butylenglycoldicaprylat/dicaprat	2,50
Vitamin E -Acetat	0,50
45 Cetylstearyl Alcohol	1,50
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
50 Wasser	Ad. 100,00

55

60

65

DE 199 49 825 A 1

Beispiel 4

Repellent 3535	1,00	5
Glycerin	5,00	10
Dicaprylylether	5,00	15
Isoceteth-20	4,80	20
Cetylstearylalkohol	2,40	
DMMD Hydantoin	0,40	
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.	
Wasser	Ad. 100,00	

Beispiel 5

	Gew.-%	
Repellent 3535	5,00	25
C ₁₂₋₁₅ Alkylbenzoate	4,50	30
Ceteareth-12	4,00	35
Cetylstearylisononanoat	2,50	40
Glycerin	2,00	45
Dimethicon	1,50	50
Dicaprylylether	1,00	
Glycerylisostearat	2,00	
Cetylalcohol	1,00	
DMMD Hydantoin	0,20	
Glucosyrlutin	0,50	
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.	
Wasser	Ad. 100,00	

55

60

65

DE 199 49 825 A 1

Beispiel 6

	Gew.-%
5 Dicaprylyether	3,00
Glycerin	5,00
Octyltriazon	1,00
10 Dioctylbutamidotriazone	2,00
Anisotriazin	1,00
15 Bisimidazylat	0,50
Titandioxid	0,50
Repellent 3535	5,00
20 Ceteareth-20	4,00
Butylenglycoldicaprylat/dicaprat	5,00
Vitamin E -Acetat	0,50
25 Cetylstearylalcohol	1,50
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
30 Wasser	Ad. 100,00

Beispiel 7

	Gew.-%
35 Glycerin	5,00
Anisotriazin	1,00
40 Butylmethoxydibenzoylmethan	0,50
Bisimidazylate	0,50
45 Repellent 3535	5,00
Ceteareth-20	4,00
50 Butylenglycoldicaprylat/dicaprat	5,00
Vitamin E -Acetat	0,50
55 Cetylstearylalcohol	1,50
Farbstoffe, Parfum, Konservierungsmittel	q.s.
Wasser	Ad. 100,00

60 Patentansprüche

1. Öl-in-Wasser-Emulsionen, insbesondere O/W-Mikroemulsionen
 - (a) enthaltend mindestens einen Emulgator (Emulgator A), gewählt aus der Gruppe der Emulgatoren mit folgenden Eigenschaften
 - ihre Lipophilie ist entweder abhängig vom pH-Wert, dergestalt daß durch Erhöhung oder Senkung des pH-Wertes die Lipophilie zunimmt oder abnimmt, wobei unerheblich ist, welche der beiden Möglichkeiten der Änderung der Lipophilie durch die Erhöhung bzw. Senkung des pH-Wertes bewirkt wird, und/or

DE 199 49 825 A 1

– ihre Lipophilie ist abhängig von der Temperatur, dergestalt, daß die Lipophilie mit steigender Temperatur zunimmt und deren Hydrophilie mit sinkender Temperatur zunimmt,

(b) ferner gegebenenfalls weitere in der Ölphase oder der Wasserphase lösliche lösliche oder dispergierbare Substanzen, darunter bevorzugt solche, gewählt aus der Gruppe der nicht unter die Definition des Emulgators A fallende Emulgatoren, insbesondere solche, die vorwiegend als W/O-Emulgatoren wirken,

(c) eine wirksame Menge an einem oder mehreren Insekt repellentien.

2. O/W-Makroemulsionen oder O/W-Mikroemulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Emulgator A oder die Emulgatoren A in Konzentrationen von 0,01–20 Gew.-%, bevorzugt 0,05–10 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1–5 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegt oder vorliegen.

3. O/W-Makroemulsionen oder O/W-Mikroemulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oder die Insekten repellentien gewählt werden aus der Gruppe 3-(N-Acetyl-N-butylamino)-propionsäureethylester, Octansäurediethylamid, N,N-Diethyl-m-toluamid

4. O/W-Makroemulsionen oder O/W-Mikroemulsionen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Gesamtmenge an einem oder mehreren Insekten repellentien in den fertigen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen aus dem Bereich von 0,1–15,0 Gew.-% gewählt wird, bevorzugt 0,5–8,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 1

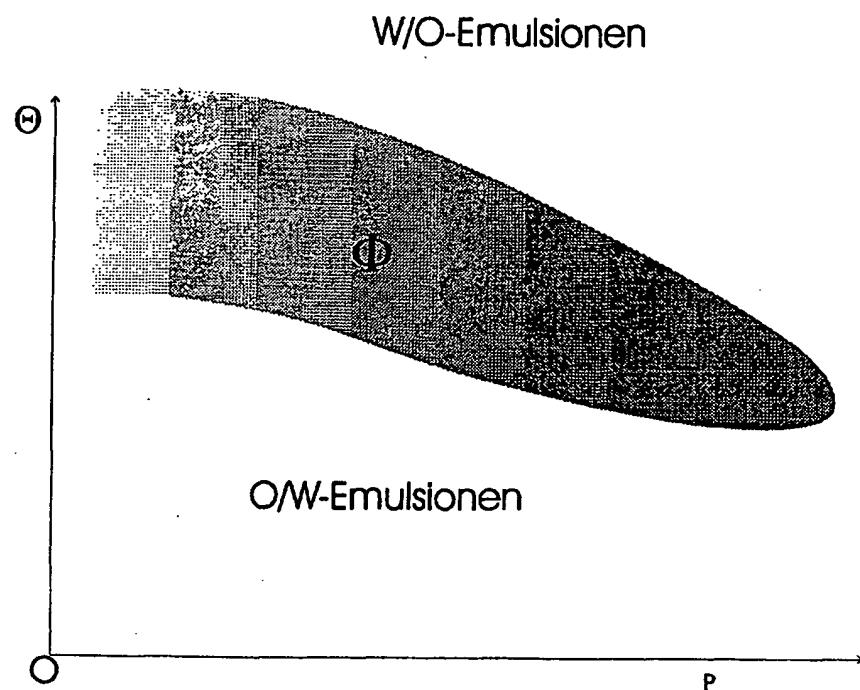
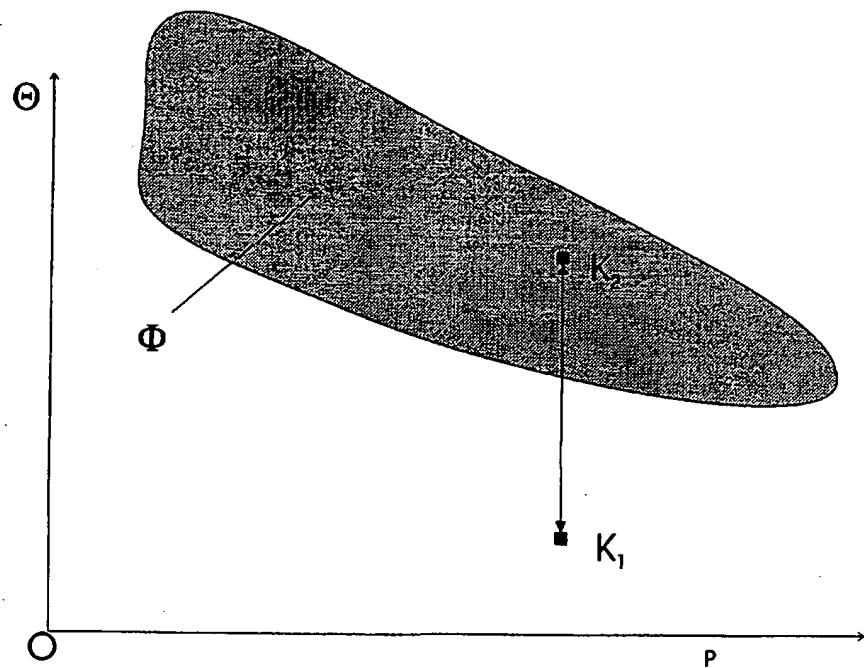
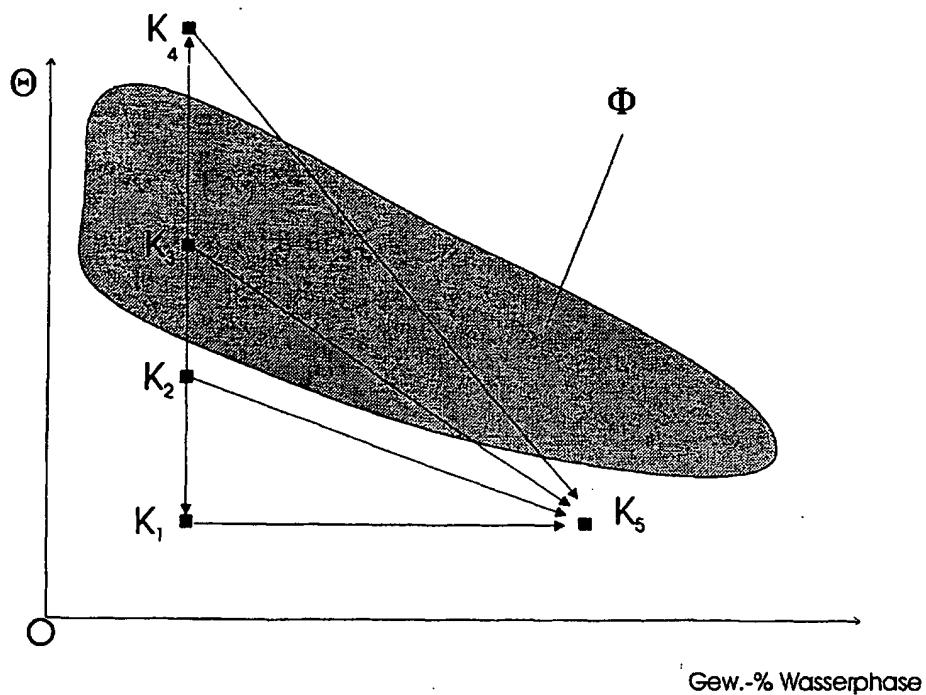


Fig. 2



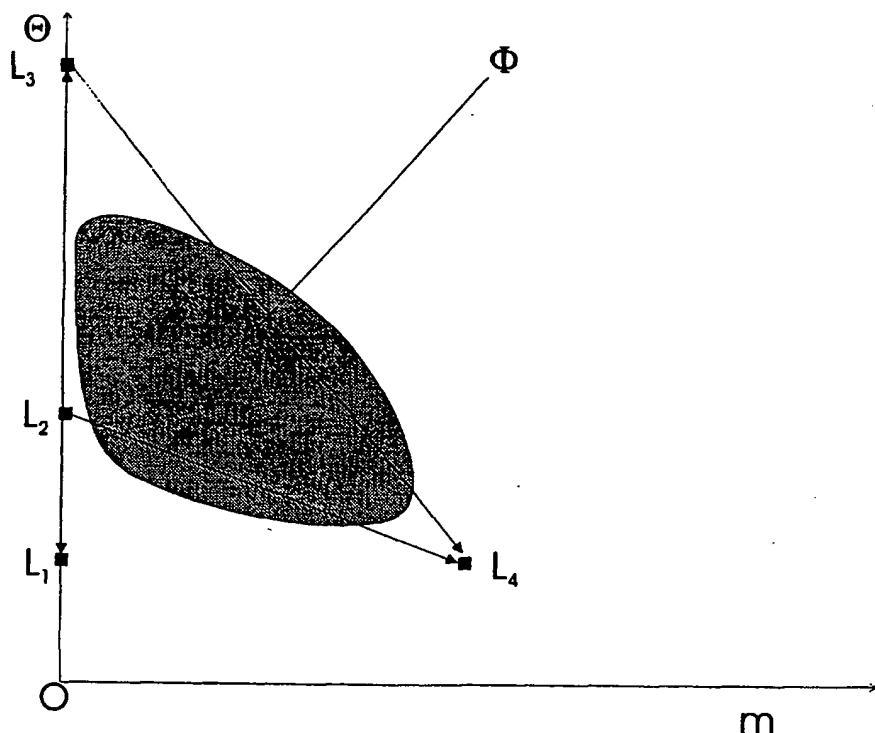
BEST AVAILABLE ..

Fig. 3



BEST AVAILABLE CUR

Fig. 4



BEST AVAILABLE COPIE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.